

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017572

International filing date: 26 November 2004 (26.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-399197
Filing date: 28 November 2003 (28.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

29.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 1 月 2 8 日
Date of Application:

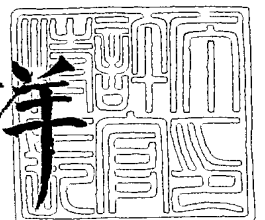
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 9 9 1 9 7
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 9 9 1 9 7]

出 願 人 ゼオンメディカル株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 2003NZ-21
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12M 3/00
C12N 5/06
B32B 3/12
A61L 29/00
A61L 31/00

【発明者】
【住所又は居所】 北海道札幌市北区北 2 3 条西 1 3 丁目 1 0 - 3 0 1
【氏名】 田中 賢

【発明者】
【住所又は居所】 北海道札幌市厚別区厚別北 1 条 1 丁目 9 - 1
【氏名】 下村 政嗣

【発明者】
【住所又は居所】 東京都港区芝公園二丁目 4 番 1 号 ゼオンメディカル株式会社内
【氏名】 豊川 秀英

【特許出願人】
【住所又は居所】 東京都港区芝公園二丁目 4 番 1 号
【氏名又は名称】 ゼオンメディカル株式会社

【代理人】
【識別番号】 100108419
【氏名又は名称】 大石 治仁

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 084000
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

ステント基材に、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が 30% 以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなることを特徴とする消化器系ステント。

【請求項 2】

前記フィルムの多孔構造が、ハニカム様構造であることを特徴とする請求項 1 に記載の消化器系ステント。

【請求項 3】

前記フィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに前記キャストした有機溶媒溶液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルム又はその延伸フィルムであることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の消化器系ステント。

【請求項 4】

胆管ステントである請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の消化器系ステント。

【書類名】明細書

【発明の名称】消化器系ステント

【技術分野】

【0001】

本発明は、胆管、食道、十二指腸、大腸などの消化器系体内管腔に留置される消化器系ステントに関する。

【背景技術】

【0002】

従来、胆管、食道、十二指腸、大腸などの消化器系体内管腔が、がん細胞などにより狭窄または閉塞した場合、管腔を確保する目的で種々のステントが用いられている。

しかし、従来より使用されているステントでは、ステントの周壁を超えてがん細胞が成長（浸潤）して、管腔が再度狭窄または閉塞してしまう場合があった。

【0003】

これを防止するために、近年、ステント基材に樹脂フィルムを被覆してなるカバードステントが開発されている（例えば、特許文献1参照）。このカバードステントは、樹脂フィルムががん細胞を透過させないことから、がん細胞の成長などによる体内管腔の狭窄防止に有用であることが明らかとなっている。

【0004】

しかしながら、このカバードステントに用いられるフィルムは、膵液などの消化液を透過することができないものであるので、カバードステントにより消化液の流れが妨げられ、これに起因して膵炎などの重篤な症状を生じる場合があり問題となっていた。

【0005】

【特許文献1】特開2001-327609号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、本発明は、消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステントを提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、所定の大きさで高度に制御された孔径を有する貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを、ステント基材に被覆してステントを構成することにより、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

かくして本発明によれば、ステント基材に、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなることを特徴とする消化器系ステントが提供される。

【0009】

本発明の消化器系ステントにおいては、前記フィルムの多孔構造がハニカム様構造であることが好ましい。

本発明の消化器系ステントにおいては、前記フィルムが、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに前記キャストした有機溶媒溶液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることにより得られるフィルム又はその延伸フィルムであることが好ましい。

本発明の消化器系ステントは、胆管ステントであるのが好ましい。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステントが提供される。

【発明を実施するための最良の形態】**【0011】**

本発明の消化器系ステントは、ステント基材に、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が30%以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなるものである。

【0012】

(フィルム)

本発明に用いるフィルムは樹脂からなり、多孔構造が形成されたフィルムである。

本発明に用いるフィルムの多孔構造は、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ 、好ましくは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ であり、孔径の変動係数〔＝標準偏差÷平均値×100(%)〕が30%以下、好ましくは20%以下である貫通孔よりなる。

【0013】

ここで、孔径とは、孔の開口形状に対する最大内接円の直径を指し、例えば、孔の開口形状が実質的に円形状である場合はその円の直径を指し、実質的に楕円形状である場合はその楕円の短径を指し、実質的に正形状である場合はその正方形の辺の長さを指し、実質的に長形状である場合はその長方形の短辺の長さを指す。

また、前記多孔構造の各孔の開口形状に特に限定はなく、円形状、楕円形状、正形状、長形状、六角形状等のいかなる形状であってもよい。

【0014】

通常、消化酵素は、 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m} \sim 10^{-3} \mu\text{m}$ の大きさであり、がん細胞（腫瘍細胞）は、 $20 \mu\text{m} \sim$ 数百 μm 程度の大きさである。これに対し、本発明に用いるフィルムは、前述の通り、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ であり、かつ孔径の変動係数が30%以下である孔径の均一性が高い貫通孔から多孔構造が形成された樹脂からなる。したがって、消化酵素は透過させるが、がん細胞（腫瘍細胞）は透過させない機能を有する。多孔構造を有する孔の平均孔径が $0.1 \mu\text{m}$ 未満であると、消化液および消化酵素の透過が困難となるおそれがあり、 $20 \mu\text{m}$ を越えると、がん細胞（腫瘍細胞）を透過させるおそれがある。また、多孔構造を構成する孔の孔径の変動係数が30%を超えると、平均孔径が所定の値であっても、がん細胞（腫瘍細胞）を透過させるおそれがある。

【0015】

本発明に用いるフィルムにおいて、前記多孔構造はハニカム様構造であるのが特に好ましい。ここで、ハニカム様構造とは、孔径がほぼ一定の複数の孔が規則正しく配列してなる多孔構造をいう。一例として、ハニカム様構造を有するフィルムの光学顕微鏡写真のスケッチ図を図1に示す。

【0016】

また、本発明に用いるフィルムは、多孔構造の各孔同士がフィルム内部において連通している連続性多孔構造を有するのがより好ましい。このような構造であれば、フィルムを消化液が透過する際の流路抵抗が低減されるので、低い圧力で消化液を透過させることができる。

【0017】

本発明に用いるフィルムの厚さは特に限定されないが、通常、 $0.1 \sim 100 \mu\text{m}$ であり、好ましくは、 $0.5 \sim 20 \mu\text{m}$ である。

【0018】

本発明に用いるフィルムを構成する樹脂は特に限定されないが、有機溶媒に溶解する高分子化合物であって、毒性の少ないものが好ましい。

【0019】

このような樹脂としては、ポリブタジエン、ポリイソプレン、スチレン-ブタジエン共重合体、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体などの共役ジエン系高分子；ポリエーカプロラクトン；ポリウレタン；酢酸セルロース、セルロイド、硝酸セルロース、アセチルセルロース、セロファンなどのセルロース系高分子；ポリアミド6、ポリアミド66、ポリアミド610、ポリアミド612、ポリアミド12、ポリアミド46などの

ポリアミド系高分子；ポリテトラフルオロエチレン、ポリトリフルオロエチレン、パーフルオロエチレン-プロピレン共重合体などのフッ素系高分子；ポリスチレン、スチレン-エチレン-プロピレン共重合体、スチレン-エチレン-ブチレン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、塩素化ポリエチレン-アクリロニトリル-スチレン共重合体、メタクリル酸エステル-スチレン共重合体、スチレン-アクリロニトリル共重合体、スチレン-無水マレイン酸共重合体、アクリル酸エステル-アクリロニトリル-スチレン共重合体などのスチレン系高分子；ポリエチレン、塩素化ポリエチレン、エチレン- α -オレフィン共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリプロピレン、オレフィン-ビニルアルコール共重合体、ポリメチルペンテンなどのオレフィン系高分子；フェノール樹脂、アミノ樹脂、尿素樹脂、メラミン樹脂、ベンゾグアナミン樹脂などのホルムアルデヒド系高分子；ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートなどのポリエステル系高分子；エポキシ樹脂；ポリ（メタ）アクリル酸エステル、ポリ-2-ヒドロキシエチルアクリレート、メタクリル酸エステル-酢酸ビニル共重合体などの（メタ）アクリル系高分子；ノルボルネン系樹脂；シリコン樹脂；ポリ乳酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリグリコール酸などのヒドロキシカルボン酸の重合体；などが挙げられる。これらは1種単独で、あるいは2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0020】

また、本発明に用いるフィルムを構成する樹脂としては、非生体分解性樹脂と生体分解性樹脂のいずれも使用できるが、生体内で容易に分解されない非生体分解性樹脂から形成されてなるものが好ましい。

これらの中でも、共役ジエン系高分子、スチレン系高分子又はポリウレタンの使用が特に好ましい。

【0021】

また、本発明に用いるフィルムを構成する樹脂には両親媒性物質を添加してもよい。添加する両親媒性物質としては、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールブロック共重合体；アクリルアミドポリマーを主鎖骨格とし疎水性側鎖としてドデシル基と、親水性側鎖としてラクトース基またはカルボキシル基を併せ持つ両親媒性樹脂；或いはヘパリンやデキストラン硫酸、核酸（DNAやRNA）などのアニオン性高分子と長鎖アルキルアンモニウム塩とのイオンコンプレックス；ゼラチン、コラーゲン、アルブミン等の水溶性タンパク質を親水性基とした両親媒性樹脂；ポリ乳酸-ポリエチレングリコールブロック共重合体、ポリ- ϵ -カプロラク톤-ポリエチレングリコールブロック共重合体、ポリリンゴ酸-ポリリンゴ酸アルキルエステルブロック共重合体などの両親媒性樹脂；などが挙げられる。

【0022】

本発明に用いるフィルムを作製する方法は、特に限定されないが、例えば、樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに前記キャストした有機溶媒溶液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させる方法が挙げられる。

【0023】

より具体的には、（1）樹脂の有機溶媒溶液を基板上にキャストし、高湿度空気を吹き付けることで該有機溶媒を徐々に蒸散させるとともに前記キャストした有機溶媒溶液（キャスト液）表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させる方法、または、（2）樹脂の有機溶媒溶液を、相対湿度50～95%の大気下で基板上にキャストし、該有機溶媒を蒸散させるとともに前記キャスト液表面で結露を起こさせ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させる方法によれば、比較的容易に、所望の孔径を有し、しかも孔径の均一性が高い貫通孔からなる多孔構造を有するフィルムを得ることができる。

【0024】

上記の方法は、結露により生じた水滴を鋳型に利用する点に特徴を有する。水滴を鋳型に利用することで、隣合う孔同士がフィルム内部において連通している連続性多孔構造で

ある多孔構造を有するフィルムとなるので、隣合う孔同士が連通していない多孔構造を有するフィルムに比べて、消化液などが透過する際の流路抵抗が低減される。したがって、脾液のように低圧力で分泌される消化液であっても効率よくフィルムを透過させることが可能となる。

【0025】

上記の方法により、本発明に用いるフィルムを作製するにあたっては、キャスト液表面上に微小な水滴粒子を形成させる必要があることから、使用する有機溶媒は非水溶性であることが好ましい。

【0026】

用いる有機溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン等の飽和炭化水素系溶媒；シクロペンタン、シクロヘキサン等の脂環式炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン系溶媒；二硫化炭素；などが挙げられる。これらの有機溶媒は1種単独で、あるいはこれらの溶媒を組み合わせた混合溶媒として使用することができる。

【0027】

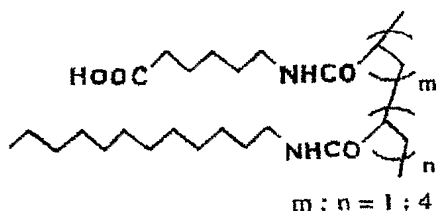
有機溶媒に溶解する樹脂の濃度は、好ましくは0.01～10重量%であり、より好ましくは0.05～5重量%である。樹脂濃度が0.01重量%より低いと得られるフィルムの力学的強度が不足し望ましくない。また、樹脂濃度が10重量%以上では、所望の多孔構造が得られなくなるおそれがある。

【0028】

上述した方法により多孔構造を有するフィルムを作製する場合は、前述の両親媒性物質を樹脂に添加することが好ましい。なかでも、水に対して不溶性が高く、有機溶媒に可溶である、下記に示す両親媒性樹脂（以下「Cap樹脂」という。）を添加することが好ましい。

【0029】

【化1】



【0030】

（上記式中、*m*、*n*はそれぞれ任意の自然数を表す。）

このような両親媒性物質を添加することで、水滴の融合が抑えられ安定化するので、孔径の均一性がさらに向上した多孔構造を有するフィルムを得ることができる。両親媒性物質を添加する量は、樹脂：両親媒性物質の重量比で、99：1～50：50であることが好ましい。

【0031】

前記有機溶媒溶液をキャストする基板としては、ガラス基板、金属基板、シリコン基板等の無機基板；ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエーテルケトン等の高分子基板；水、流動パラフィン、液状ポリエーテル等の液状基板が挙げられる。

【0032】

形成する貫通孔の孔径は、キャストする液の樹脂濃度および液量を調節してシャーレなどの支持層に供給し、雰囲気あるいは吹き付ける空気の温度および／または湿度と吹き付ける空気の流量を制御することにより、或いは溶媒の蒸発スピードおよび／または結露スピードを制御することによって、制御することができる。

【0033】

キャスト液に吹き付ける高湿度空気は、キャスト液表面に空気中の水分を結露させることができる湿度であればよいが、相対湿度20～100%のものが好ましく、30～80%のものがより好ましい。また空気に限らず、窒素、アルゴンなどの不活性なガスを用いてもよい。

【0034】

キャスト液に吹き付ける高湿度空気の流量は、キャスト液面に空気中の水分を結露させることができ、キャストに用いた溶媒を蒸発させることができる流量であればよく、例えば、直径10cmのガラスシャーレ上でフィルムを作製する場合は、1～5 L/minであることが好ましい。

【0035】

高湿度空気を吹き付ける時間は、キャストに用いた溶媒が蒸発し、フィルムが成膜されるまでであり、通常、1～60分である。

高湿度空気を吹き付けるときの雰囲気温度は、キャストに用いた溶媒が蒸発することができる温度であればよく、5～80℃の温度であることが望ましい。

【0036】

また本発明においては、上記のようにして作製した多孔構造を有するフィルムをそのまま用いるほか、このフィルムを延伸することにより得られる延伸フィルムを用いることもできる。

【0037】

フィルムの延伸の方法は特に限定されず、例えば、多孔構造を有するフィルムの2以上の端を把持して、伸長方向に引っ張ることにより行うことができる。また延伸は、一軸延伸、二軸延伸又は三軸延伸であってもよい。本発明において、延伸方向の伸長率は特に限定されないが、好ましくは1.1～1.0倍の範囲内である。

【0038】

また延伸は、後述するように、上記のようにして得たフィルムをステント基材に被覆し、該ステント基材を拡張させることによっても行うことができる。すなわち、前記フィルムで被覆したステント基材を拡張させることにより、延伸されたフィルムが得られる。

【0039】

(ステント基材)

本発明に用いるステント基材は、フィルムを被覆することでステントとして用いることができる基材であるが、単体であってもステントとして用いることができるものであってもよい。

【0040】

ステント基材の形状は、管状体であれば特に限定されないが、通常、線状体または帯状体が網目状に連なって周壁を形成する管状体である。

【0041】

ステント基材を線状体で構成する場合の線径は、0.05～1mmであることが好ましい。また、ステント基材を帯状体で構成する場合、その幅が0.1～10mmであることが好ましく、厚さが0.05～5mmであることが好ましい。

【0042】

このステント基材の管状体としての大きさは、留置される体内管腔の大きさにより異なるが、通常、外径が2～30mm、内径が1～29mm、長さが5～200mmである。特に、胆管ステントを構成するために用いる場合は、外径が5～20mm、内径が4～19mm、長さが10～100mmであることが好ましい。

【0043】

ステント基材の材料としては、合成樹脂または金属が使用される。合成樹脂はある程度、硬度と弾性があるものが使用され、生体適合性樹脂が好ましい。具体的には、ポリオレフィン、ポリエステル、フッ素樹脂などがある。ポリオレフィンとしては、例えばポリエチレン、ポリプロピレンが挙げられ、ポリエステルとしては、例えば、ポリエチレンテレ

フタレート、ポリブチレンテレフタレート、フッ素樹脂としては、ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)、エチレン・テトラフルオロエチレン共重合体 (ETFE) などが挙げられる。また、金属としては、ニッケルチタン (Ti-Ni) 合金のような超弾性合金、ステンレス鋼、タンタル、チタン、コバルトクロム合金などが使用できるが、特に、超弾性合金が好ましい。

【0044】

なかでも、49～53原子%NiのTi-Ni合金を用いることが特に好ましい。また、Ti-Ni合金中の原子の一部を0.01～10.0%の他の原子で置換したTi-Ni-X合金 (X=Co、Fe、Mn、Cr、V、Al、Nb、W、Bなど) とすること、またはTi-Ni-X合金の一部を0.01～30.0%の他の原子で置換したTi-Ni-X合金 (X=Cu、Pb、Zr) として、冷却加工率および/または最終熱処理の条件を選択することにより、超弾性合金の機械的特性を適宜変更することができる。

【0045】

ステント基材の成形は、例えば、レーザー加工 (例えばYAGレーザー)、放電加工、化学エッチング、切削加工などにより、パイプを加工することで行うことができる。

【0046】

ステント基材には、体内管腔に留置した際にX線透視により位置を確認できるようにX線マーカーを設けることが好ましい。X線マーカーは、X線造影性材料 (X線不透過材料) により形成されている。これにより、X線造影下でステント基材の位置を把握することができる。

【0047】

X線不透過材料としては、例えば、金、プラチナ、プラチナイリジウム合金、白金、銀、ステンレス、あるいはそれらの合金等のX線造影性金属が好適である。さらに、X線マーカーは、X線造影物質粉末を含有する樹脂成型物であってもよい。X線造影物質粉末としては、硫酸バリウム、次炭酸ビスマス、タングステン粉末、上記した金属粉末などが使用できる。

【0048】

(消化器系ステント)

本発明の消化器系ステントは、ステント基材に前述のフィルム (以下、「被覆フィルム」ともいう。) を被覆してなることを特徴とする。本発明のステントでは、ステント基材の少なくとも一部に前述のフィルムが被覆されていればよく、また、ステント基材の周壁の外周面、内周面のいずれか一方をフィルムで被覆したものであってもよいし、両方を被覆したものであってもよい。

【0049】

本発明のステントは、ステント基材に前述のフィルムを被覆してなるので、ステントの周壁が消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞 (腫瘍細胞) は透過させない機能を有する。したがって、本発明のステントを消化器系体内管腔に留置すると、がん細胞がステントの周壁を超えて成長して生じる体内管腔の狭窄が防止される一方、消化液および消化酵素の流れが妨げられることはない。

【0050】

前述のフィルムをステント基材に被覆する方法は、特に限定されず、単にステント基材に巻きつけるだけでもよいし、必要に応じて、接着剤、溶媒による融着、熱による融着などの手段を用いてもよい。

【0051】

本発明の消化器系ステントを消化器系体内管腔に留置するには、従来のステントと同様の方法を用いればよい。例えば、ステント基材が超弾性合金などの弾性に富んだ材料で構成されている場合には、ステント周壁を収縮させた状態でデリバリーカテーテルに挿入して留置する箇所まで運び、それから、ステントをデリバリーカテーテルから出すことでステントの周壁を拡張させて留置する方法が挙げられる。また、ステント基材がステンレス鋼などの弾性の乏しい材料で構成されている場合には、バルーンカテーテルのバルーンに

ステントを外嵌して、留置する箇所まで運び、それから、バルーンを拡張させることでステントの周壁を拡張させて留置する方法が挙げられる。なお、ステントを消化器系体内管腔に留置させる際には、通常、ステント基材が拡張されるが、このステント基材の拡張を利用して被覆されたフィルムの延伸を行ってもよい。

【0052】

本発明の消化器系ステントは、例えば、胆管、食道、十二指腸、大腸など、消化器系体内管腔のいずれにも留置することができるが、特に胆管に留置する際にステント周壁が膵液出口に達することが多い胆管ステントとして用いることが好ましい。

【0053】

本発明の消化器系ステントを胆管ステントとして用いることで、胆管留置時に膵液出口にステントが達しても、膵液およびこれに含まれるトリプシン、リパーゼなどの消化酵素の流通を妨げることがなく、膵炎などの発症を防止できる。

【実施例】

【0054】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない

【0055】

(製造例1) フィルムAの作製

1, 2-ポリブタジエン(商品名:RB820、JSR社製)と、前記化1で示される繰り返し単位を有するCap樹脂(重量平均分子量:62,000、数平均分子量21,000)を、10:1の重量比でクロロホルムに溶解した溶液(樹脂濃度:0.27重量%)6mlを、直径10cmのガラスシャーレ上に一様に展開した。次いで、23.0℃、相対湿度40%の雰囲気下で、相対湿度70%の高湿度空気を2L/minの流量で、1分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることにより、膜厚3~4μmフィルムAを得た。

【0056】

フィルムAを、光学顕微鏡(BH2、オリンパス社製)を用いて、100倍の倍率で観察すると、貫通孔よりなるハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認され、その多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径は3.6μm、孔径の変動係数は7%であった。なお、平均孔径及び孔径の変動係数は、顕微鏡視野中(100μm×100μm)の全ての貫通孔の孔径を測定することにより求めたものである。

【0057】

(製造例2、3) フィルムB、Cの作製

製造例2では24.0℃、製造例3では25.0℃の雰囲気下で行ったこと以外は、製造例1と同様にして、貫通孔よりなるハニカム様構造の多孔構造を有するフィルムB及びCを得た。得られたフィルムB、Cの膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第1表に示す。

【0058】

(製造例4~6) フィルムD~Fの作製

樹脂として、1, 2-ポリブタジエンに代えて、ポリウレタン(商品名:ミラクトランE385、日本ミラクトラン社製)を使用する以外は、それぞれ製造例1~3と同様にして、フィルムD、E、Fを得た。得られたフィルムD~Fを、光学顕微鏡で観察すると、ハニカム様構造の多孔構造が形成されていることが確認された。フィルムD~Fの膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第1表に示す。

【0059】

(比較製造例1、2) フィルムG、Hの作製

製造例1で使用した1, 2-ポリブタジエン/Cap樹脂のクロロホルム溶液、及び製造例4で使用したポリウレタン/Cap樹脂のクロロホルム溶液を、それぞれ直径10cmのガラスシャーレ上に6mlずつ展開した。23.0℃、相対湿度40%の雰囲気下で、高湿度空気を吹き付けることなく放置して、クロロホルムを蒸発させることにより、比

較例 1、2 のフィルム G、H をそれぞれ得た。比較製造例 1、2 のフィルム G、H を光学顕微鏡で観察すると、平膜構造（多孔構造ではない）を有していた。比較製造例 1、2 のフィルム G、H の膜厚を第 1 表に示す。

【0060】

（比較製造例 3）フィルム I の作製

製造例 1 で使用した 1, 2-ポリブタジエン/Cap 樹脂のクロロホルム溶液を、23.0℃の雰囲気下で、相対湿度 70% の高湿度空気を 2 L/min の流量で、1 分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることを、28.0℃の雰囲気下で、相対湿度 70% の高湿度空気を 5 L/min の流量で、1 分間ガラスシャーレ上の液面に吹き付けることに変更する以外は、製造例 1 と同様にして比較製造例 3 のフィルム I を得た。フィルム I の巻く厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第 1 表に示す。

【0061】

（比較製造例 4）フィルム J の作製

製造例 4～6 で用いたポリウレタン樹脂と Cap 樹脂とを 10:1 の重量比でクロロホルムに溶解した溶液（樹脂濃度：0.27 重量%）6 ml を、直径 10 cm のガラスシャーレ上に一様に展開したことに代えて、ポリウレタン樹脂と Cap 樹脂とを 10:1 の重量比でクロロホルムに溶解した溶液（樹脂濃度：0.27 重量%）10 ml を、直径 10 cm のガラスシャーレ上に一様に展開したこと以外は、製造例 4 と同様にして比較製造例 4 のフィルム J を得た。

フィルム J の膜厚及び多孔構造を構成する貫通孔の平均孔径、孔径の変動係数を第 1 表に示す。

【0062】

【表 1】

第 1 表

	樹脂	使用フィルム	膜厚	平均孔径	孔径の変動係数
製造例 1	1, 2-ポリブタジエン	A	3~4 μm	3.6 μm	7%
製造例 2	1, 2-ポリブタジエン	B	4~5 μm	6.3 μm	9%
製造例 3	1, 2-ポリブタジエン	C	8~10 μm	9.4 μm	9%
製造例 4	ポリウレタン	D	3~4 μm	4.1 μm	25%
製造例 5	ポリウレタン	E	6~7 μm	8.1 μm	26%
製造例 6	ポリウレタン	F	10~12 μm	12.4 μm	27%
比較製造例 1	1, 2-ポリブタジエン	G	2~3 μm	—	—
比較製造例 2	ポリウレタン	H	3~4 μm	—	—
比較製造例 3	1, 2-ポリブタジエン	I	1~2 μm	27.5 μm	20%
比較製造例 4	ポリウレタン	J	15~30 μm	18.5 μm	38%

【0063】

（消化酵素／細胞透過試験）

1) 試験液の調製

（1）消化酵素試験液

粉末状のトリプシンを、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）に加え、25 g/L のトリプシン PBS 溶液を調製して、トリプシンの試験液とした。同様に、粉末状のリパーゼを用いて、25 g/L のリパーゼ PBS 溶液を調製して、リパーゼの試験液とした。

【0064】

（2）がん細胞試験液

ヒト胆嚢がん細胞株 NOZ（Cell number: JCRB1033、ヒューマンサイエンス振興財団研究資源バンクより購入）を、10% FBS（ウシ胎仔血清、ジェイアールエイチ社より購入）および 2 mM L-グルタミン酸ナトリウム（アイシーエヌ社より購入）を含む william's E 培地（アイシーエヌ社より購入）中、37℃、5

%CO₂ で培養し、得られたNOZをPBSに加え、 1×10^6 [個/ml]の濃度でNOZを含む細胞懸濁液を調製して、NOZの試験液とした。

【0065】

また、ヒト悪性胆嚢がん細胞株OCUG-1 (Cell number: JCRB0191、ヒューマンサイエンス振興財団研究資源バンクより購入) を、10%FBSおよび0.5mMピルビン酸 (アイシーエヌ社より購入) を含むDulbecco' modified Eagle' s培地 (イントロゲン社より購入) 中、37℃、5%CO₂ で培養し、得られたOCUG-1をPBSに加え、 1×10^6 [個/ml]の濃度でOCUG-1を含む細胞懸濁液を調製して、OCUG-1の試験液とした。

【0066】

2) 透過試験

製造例1～6及び製造比較例1～4で作製した、フィルムA～Jのそれぞれを、直径10mmのフィルターホルダー内にセットして、上部から上記各試験液を0.5[m l / m i n]の速度で滴下した。滴下開始より10分後からフィルムを透過した液を回収し、それぞれ10m lの透過液を得た。但し、フィルムG、Hでは、全ての試験液がフィルムを透過しなかったため、透過液は得られなかった。

【0067】

3) 消化酵素透過量測定

液中の消化酵素量の測定は、紫外可視分光光度計 (JASCO製、V-530) を用いて、次のようにして行った。

まず、フィルムを透過させる前のトリプシン、リパーゼの試験液 (濃度: 25 g / L) を、それぞれPBSで100倍に希釈して0.25 g / Lの濃度とし、これを換算濃度0.01Coと定めた。同様に、0.009Co、0.007Co、0.005Co、0.004Coの換算濃度を有する、トリプシン、リパーゼの溶液を調製し、これらの吸収強度 (トリプシン: 278 nm、リパーゼ: 274 nm) を測定して、換算濃度-吸収強度の検量線を作成した。なお、0.01Coの濃度では、トリプシン溶液の吸収強度は0.23 Absであり、リパーゼ溶液の吸収強度は0.14 Absであった。

【0068】

つぎに、フィルムA～FおよびI、Jを透過したトリプシン試験液の透過液、リパーゼ試験液の透過液を、それぞれPBSで100倍に希釈し、これらの吸収強度を測定した。そして、得られた吸収強度を検量線により換算濃度に換算し、透過率 [透過液濃度 / 透過前試験液濃度 $\times 100$ (%)] を求めた。結果を第2表に示す。

【0069】

【表 2】

第 2 表

使用フィルム	使用溶液	透過液吸収強度	換算濃度	透過率
		[Abs]	[Co]	[%]
A	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
B	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
C	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
D	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
E	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
F	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
G	トリプシン	透過せず	—	0
	リパーゼ	透過せず	—	0
H	トリプシン	透過せず	—	0
	リパーゼ	透過せず	—	0
I	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100
J	トリプシン	0.23	0.01	100
	リパーゼ	0.14	0.01	100

【0070】

第2表に示すように、フィルムA～FおよびI、Jは、トリプシンおよびリパーゼを完全に透過させることが確認された。

【0071】

4) がん細胞透過量測定

フィルムA～FおよびI、Jを透過したNOZ試験液の透過液、OCUG-1試験液の透過液について、血球計算盤を用いて細胞濃度を計測した。その結果を第3表に示す。

【0072】

【表 3】

第 3 表

使用フィルム	使用液	透過液中細胞濃度
		[個/ml]
A	NOZ	0
	OCUG-1	0
B	NOZ	0
	OCUG-1	0
C	NOZ	0
	OCUG-1	0
D	NOZ	0
	OCUG-1	0
E	NOZ	0
	OCUG-1	0
F	NOZ	0
	OCUG-1	0
G	NOZ	透過せず
	OCUG-1	透過せず
H	NOZ	透過せず
	OCUG-1	透過せず
I	NOZ	0.3×10^6 [個/ml]
	OCUG-1	0.2×10^6 [個/ml]
J	NOZ	0.1×10^6 [個/ml]
	OCUG-1	0.1×10^6 [個/ml]

【0073】

第3表に示すように、フィルムA～Fは、NOZおよびOCUG-1を透過させなかった。一方、フィルムI、Jは、NOZおよびOCUG-1を透過させてしまうことが確認された。

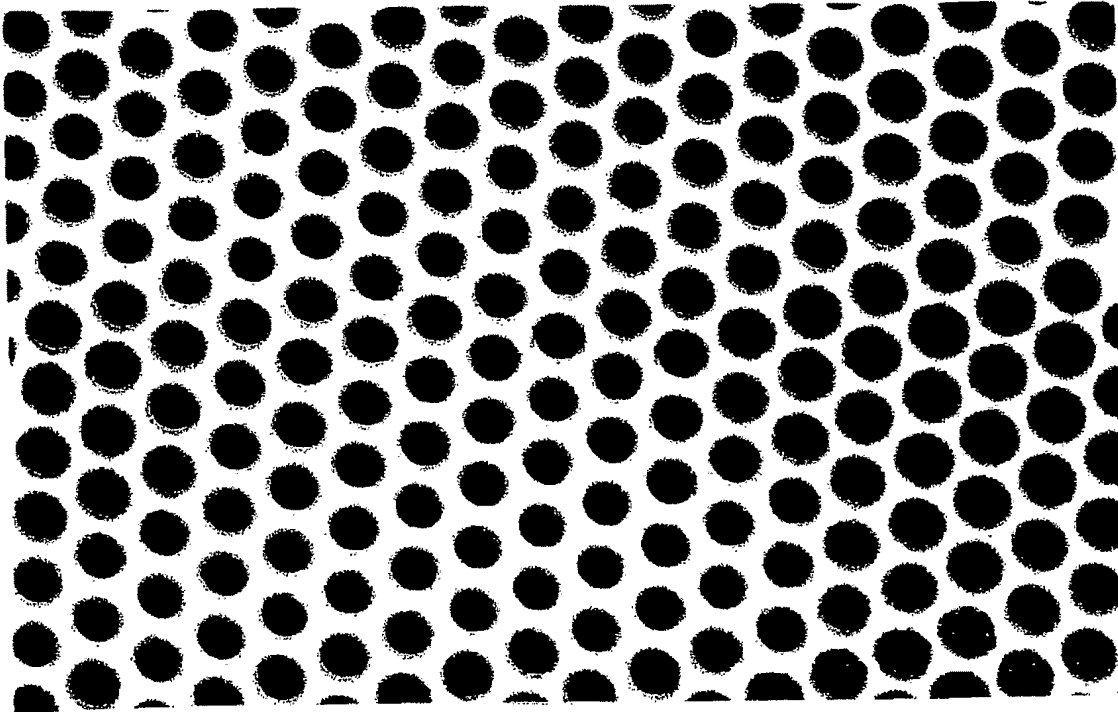
【図面の簡単な説明】

【0074】

【図1】 図1は、ハニカム様構造を有するフィルムの光学顕微鏡写真のスケッチ図である。

【書類名】 図面

【図 1】



4 0 μ m

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

消化器系体内管腔を確保し、消化液およびそれに含まれる消化酵素を透過させるが、がん細胞は透過させない消化器系ステントを提供する。

【解決手段】

ステント基材に、平均孔径が $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ で、孔径の変動係数が 30 % 以下である貫通孔により多孔構造が形成されている樹脂からなるフィルムを被覆してなることを特徴とする消化器系ステント。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-399197
受付番号	50301966327
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年12月 3日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年11月28日

特願 2 0 0 3 - 3 9 9 1 9 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 4 3 9 2 3 7]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 1 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区芝公園二丁目 4 番 1 号

氏 名

ゼオンメディカル株式会社